Aus der Universitäts-Frauenklinik in Göttingen
Direktor: Prof. Dr. H. Martius

Über die Bestimmung des Ovulationstermins mit Hilfe der Takata'schen Flockungsreaktion

---

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Elisabeth Hering
aus Witzenhausen a. d. Werra

GÖTTINGEN 1938
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. W. Krantz
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Martius
Mitberichterstatter: Prof. Bickenbach

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 1938

Einleitung.

I. Die bisherigen Theorien über den Zeitpunkt der Ovulation.

Mit den fortschreitenden Erkenntnissen auf dem Gebiet der Endokrinologie insbesondere durch die chemische Isolierung und Reindarstellung der Sexualhormone sind die Vorstellungen über die mensuelle Rhythmik des menschlichen Weibes außerordentlich bereichert worden.

Wir wissen heute, daß der im vierwöchentlichen Cyklus auftretenden Regelblutung bestimmte Vorgänge am Ovarium und Uterus vorausgehen, die ihrerseits wieder von innersekretorischen Einflüssen der Hypophyse beherrscht werden. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens sind das Prolan A und B, Stoffe die chemisch rein noch nicht faßbar sind. Während das Prolan A oder Follikelreifungshormon die Follikelreifung im Ovar anregt, hat das Prolan B oder Luteinisierungshormon Einfluß auf die Ausbildung des Corpus luteum. Bei der Follikelreifung entsteht das Oestrin oder Follikulin, das die Proliferationsphase des Uterus bedingt. Mit dem Abschluß der Proliferationsphase erfolgt die Ovulation, die ihrerseits die Corpus-luteum-Bildung am Ovar einleitet. Unter dem Einfluß des Corpus-luteum-Hormons wandelt sich das Endometrium zur prägraviden Schleimhaut um. Ob die Ovulation durch das Prolan A, Prolan B oder ein noch nicht isoliertes 3. Prolan hervorgerufen wird, läßt sich zur Zeit noch nicht entscheiden (L. Marx). Neuerdings, auf dem Deutschen Gynaekologenkongreß 1937, wies Clauberg auf tierexperimentell gemachte Feststellungen hin, nach denen ein vaskularisierender und hyperaemisierender Faktor für die Ovulation angenommen werden müßte.

Wenn keine Befruchtung des ausgestoßenen Eies stattfindet, geht das Corpus luteum zugrunde. Es folgt in der Desquamationsphase der Abbau der zur Aufnahme des befruchteten Eies umgebildeten, prägraviden Schleimhaut des Uterus. Die Menstruationsblutung setzt ein, und damit ist der Cyklus beendet und ein neuer eingeleitet.

Von großem Interesse und klinischer Wichtigkeit ist die Frage, wann im Laufe der sich am Ovarium und Uterus abspielenden Vorgänge, der Zeitpunkt der Ovulation anzunehmen ist. Offenbar erfolgt der Sprung des in der ersten Cyklusphase heranreifenden Follikels in der Mitte des menstruellen Intervalls. Man hat auf mannigfache Art versucht, den post- bzw. prämenstruellen Termin für einen bestimmten Tag der Cyklusdauer zu bestimmen.

Bekannt sind die Theorien von Ogino und Knaus. Ogino verlegt die Ovulation auf Grund zahlreicher Operationsbefunde auf den 12. bis 16. Tag vor der zu erwartenden Regelblutung. Nach Knaus soll die Ovulation am 14. bis 16. Tag des mensuellen Cyklus erfolgen.

Der Theorie von Knaus liegen Tierexperimente zugrunde, aus denen hervorgeht, daß das nach der Ovulation gebildete Corpus-luteum-Hormon die Ansprechbarkeit des Uterus auf Hypophysenhinterlappenhormon aufhebt. Dieser Reaktionswechsel im Verhalten der Uterusmuskulatur gegenüber Pituitrin liegt am 16. bis 18. Tag des Cyklus, wo also bereits ein funktionierender Corpus luteum vorhanden sein muß. Infolgedessen verlegt Knaus den Zeitpunkt der Ovulation auf den 14. bis 16. Tag des Cyklus. Das Konzeptionsoptimum liegt also am 11. bis 18. Tag post menstruationem. Im Prämenstruum, während der Menstruation und im Postmenstruum liegt demnach, wie Knaus behauptet, eine physiologische Sterilität vor.

Im Gegensatz zu Knaus stehen unter anderen Schultze und Araya, die eine periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit des Weibes ablehnen, wohl aber ein Konzeptionsoptimum in der Mitte des Intermenstruums, also vom 11. bis 15. Tag post menstruationem, anerkennen.

Fränkel nimmt den Termin der Ovulation am 18. bis 19. Tag des Intermenstruums an.

Riebold versucht unter Anerkennung der Knaus'schen Theorie die widersprechenden Zeitangaben hinsichtlich des Ovulationstermin zu erklären.

Als wesentlich gibt dieser Autor an, daß der Ovulationstermin 14 Tage vor der zu erwartenden Menstruation liegt. Der Zeitpunkt der Menstruation kann nun aber bei der Verschiedenheit der Cyklusdauer nicht genau vorher angegeben werden. Die Unregelmäßigkeit der Intervallzeiten bezeichnet Riebold als Phasenverschiebung, die immer wieder in der Weise ausgeglichen werden, daß z. B. ein dreiwöchentlicher Cyklus durch einen fünfwöchentlichen kompensiert wird. Wenn der Zeitpunkt der Ovulation am 14. Tag ante menstruationem angenommen wird, verschiebt sich der Termin bei langdauerndem Intervall auf einen späteren Tag, bei verkürztem auf einen früheren Tag des Cyklus. Hierdurch entstehen die widerstreitenden

Zeitangaben, die nach der Riebold'schen Theorie der Phasenverschiebung in Einklang gebracht werden könnten. Durch diese Theorie versucht Riebold die Konstanz des Ovulationszeitpunktes, wenigstens in Bezug auf die nächste Menstruation aufrecht zu erhalten.

Da nun die extragenitalen Wellenbewegungen im Leben der Frau als mit den periodischen Cyklusveränderungen parallel laufend, sichergestellt erscheinen, hat man durch Untersuchungen dieser extragenitalen Faktoren Rückschlüsse auf die bestimmten Abschnitte des Cyklus zu ziehen versucht.

So untersuchte man den Hormonspiegel von Blut und Harn im Zusammenhang mit dem Cyklus. Der Nachweis vom Fallen und Steigen des Hormonspiegels im Blut während des mensuellen Cyklus wurde zum ersten Mal von Frank und Goldberger erbracht, und zwar durch den Allen-Doisy-Test an der kastrierten Maus. Es gab hierfür zwei Möglichkeiten des Verfahrens:

1. Die direkte Methode, durch Injektion von klarem Serum. Dazu war jedoch einmal viel Serum nötig, andererseits mußte mit der Giftigkeit der übrigen Serumbestandteile gerechnet werden.
2. Die indirekte Methode, durch Extraktion des Hormons aus dem Blut und Injektion der Auszüge, die in einem geeigneten Lösungsmittel aufgenommen waren.

Man kam zu dem Ergebnis, daß der Hormonspiegel im Blut seinen Höhepunkt am 3. Tag ante menstruationem hat, das heißt also am 26. Tag des 28tägigen Cyklus.

Auch nach den Arbeiten von L. Marx ist der Follikulingehalt im Blut und Harn am höchsten in der prämenstruellen Phase; denn das Corpus luteum soll nach ihren Angaben neben dem Corpus-luteum-Hormon auch Follikelhormon, wahrscheinlich in ziemlich hoher Konzentration enthalten. Nach Zondeck erreicht die Oestrin-Ausscheidung ihren Höhepunkt in der prämenstruellen Phase.

Pedersen-Bjergard hat ebenfalls die Oestrinausscheidung im Harn im Zusammenhang mit dem mensuellen Cyklus beobachtet und gefunden, daß die Oestrinkurve ihren Tiefstand zur Zeit des Ovulationstermins hat. Takata erklärt ihren Tiefstand als Ausdruck der Nachovulationszeit, während zur Zeit der Ovulation selbst die Oestrinkurve ein Maximum aufweist. Hierauf wird später noch zurückzukommen sein.

In verdienstvoller Weise hat Siebke die Hormonwerte in Harn und Serum bei normalem und gestörtem Menstruationscyklus bestimmt. Mit Hilfe der biologischen Methode stellte er in umfangreichen Untersuchungen fest, daß Hormongehalt des Blutes während eines Cyklus in der Weise schwankt, wie im wesentlichen aus der in der Abbildung 3 wiedergegebenen Kurve ersichtlich ist.

Die biologische Methode der Hormonbestimmung kann wegen der Kostspieligkeit und auch mangelnder Exaktheit für eine laufende Registrierung der Cyklusschwankungen nicht in Betracht kommen.

Man hat daher versucht, den Hormonspiegel von Blut und Harn durch die direkte Analyse zu erfassen. Die bisher vorliegenden Ergebnisse sind noch sehr unbefriedigend; jedoch ist zu erwarten, daß uns ein Ausbau der in jüngster Zeit vorgeschlagenen Methode der kolorimetrischen Oesterinbestimmung in der klinischen Hormonanalyse weiterbringt.

Nicht nur der Hormonspiegel, auch andere Faktoren, bestimmte Stoffwechselfunktionen, Blutbild usw., scheinen parallel dem mensuellen Cyklus Schwankungen zu unterliegen.

Kato untersuchte den Blutplättchengehalt in den verschiedenen Stadien des Cyklus. Er fand, daß die Blutplättchenzahl ihren geringsten Wert am zweiten Tag des Cyklus hat. Kato sieht die Menstruationsblutung jedoch nicht als Ursache des verminderten Blutblättchengehaltes an, da er ein Absinken bereits vor Eintreten der Menstruationsblutung beobachtete.

Auch Stoffwechseluntersuchungen, Beobachtung von Puls, Temperatur, Blutdruck und Grundumsatz parallel dem Cyklus führten zu keinem eindeutigen Ergebnis.

In Bezug auf den Eiweißstoffwechsel fand man eine Stickstoffretention in der prämenstruellen Phase.

Durch kolorimetrische Harnsäurebestimmung an weiblichen Urinen konnte E. Weirich in der Göttinger Klinik eine Abhängigkeit des Harnsäurespiegels von den einzelnen Cyklusphasen feststellen. Hiernach ergab sich ein postmenstrueller Abfall der Harnsäurewerte bis zu einem charakteristischen Minimum in der Mitte des Intervalls (16.—20. Tag), dem wieder ein allmählicher Anstieg der Harnsäurewerte im Prämenstruum folgt.

II. Die Takata'sche „Flockungszahlreaktion" im Blutserum.

In neuster Zeit wird von Takata eine Reaktion zur Ermittlung des Ovulationstermins angegeben, die auf einer Bestimmung der Flockungszahl des Blutserums beruht. Schon früher wurde von Takata und Ara eine Reaktion zur Bestimmung von Liquorveränderungen und Veränderungen der Serumeiweißkörper mitgeteilt.

Da das Takata'sche Verfahren über den Kolloidzustand des Serumeiweißes Aufschluß gibt, wurde es schon vor längerer Zeit zur Leberfunktionsprüfung herangezogen, von dem Grundgedanken aus-

gehend, daß die Leber im Mittelpunkt des intermediären Eiweißstoffwechsels steht. Positive Takata-Reaktion bedeutet Labilitätssteigerung der Serumeiweißkörper, die im wesentlichen auf einer Verschiebung des Albumin-Globulin-Quotienten zu beruhen scheint.

„Wie aus der Literatur hervorgeht, herrschen sowohl über die Art des gefällten Körpers sowie über die Bedingungen, unter denen es zu einer Flockung in bestimmten Seren kommt, noch keine klaren Vorstellungen. Bekanntlich liegt der Takata-Reaktion im Serum die ebenfalls von Takata 1925 gefundene Sublimatfuchsinreaktion zugrunde, die eine Farbreaktion ist und darauf beruht, daß Sublimat in Gegenwart von Alkaliionen in geringer Konzentration mit Fuchsin eine Blaufärbung gibt. Diese homogene blaue Lösung ist aber nicht stabil, sondern es scheidet sich bald ein indigoblauer Niederschlag von Quecksilberoxyd- bzw. Quecksilberoxydchlorid aus, dessen Färbung auf der Absorption von Fuchsin beruht. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Schutzkolloiden, wie Gelatine, Eiereiweiß, Serum, Dextrin usw., findet nun die sonst auftretende Aggregation der blaukörnigen Masse nicht mehr statt, sondern das Quecksilberoxydchlorid bleibt als Sol in Lösung, das sich mit Fuchsin blau färbt und lange Zeit unverändert bleibt, ohne die geringste Sedimentierung zu zeigen. Bei Anstellung der Sublimatfuchsinreaktion im Serum übernehmen nun die Eiweißkörper des Serums, wahrscheinlich die Albumine, die Funktion der Schutzkolloide, und es bildet sich eine kolloidale Lösung von Quecksilberoxydchlorid, die sich mit Fuchsin blauviolett färbt. In Seren von gesunden bleibt eine klare Lösung, oder es tritt höchstens eine leichte Trübung ein, während in pathologischen Fällen eine Ausflockung stattfindet. Während nun die Mehrzahl der Autoren der Ansicht ist, daß es sich bei dem Niederschlag um die Ausfällung eines Quecksilberoxydsoles handelt, ohne daß allerdings von diesen Autoren durch die chemische Untersuchung des Niederschlages der entsprechende Beweis für ihre Anschauung erbracht wäre, nimmt Ucko vielmehr an, daß der Niederschlag auf Grund seines chemischen Verhaltens aus Eiweiß besteht, das durch die Bildung des komplexen Quecksilbersalzes (Quecksilberoxydchlorid) ausgeflockt wird. Über die Frage, unter welchen Bedingungen und Voraussetzungen es zu einer Ausflockung in bestimmten Seren kommt, bestehen ebenfalls noch verschiedene Ansichten der Autoren." (W. Groß).

Über die Bedingungen und Voraussetzungen, die in bestimmten Seren die Ausflockung hervorrufen, haben eine Reihe von Autoren wie Groß, Staub und Jezler, Kallos Deffner, Schindel, Barth u. a. verdienstvolle Beiträge geliefert. Es soll jedoch im Rahmen dieser Arbeit darauf nicht näher eingegangen werden.

Die Takata-Reaktion zur Bestimmung von Liquorveränderungen und als Leberfunktionsprüfung ist im Prinzip dieselbe wie die zur

Bestimmung des Ovulationstermins. Nur ist bei der letzteren Anwendung eine so starke Serumverdünnung gewählt, daß auch normalerweise eine Flockung erzielt wird.

Zur Bestimmung der Flockungszahl dient eine Sublimatlösung. Die Flockungszahlen, die durch Reihentitrationen ermittelt werden ergeben sich aus der Menge des von Takata vorgeschriebenen Reagensgemisches, sie sind der quantitative Ausdruck der Kolloidreaktion des Serums.

III. Zur Methodik der Takata-Reaktion.

Das verwendete Blut wird am Tage vor der Untersuchung aus der Armvene einer gesunden weiblichen Versuchsperson entnommen. Die Blutentnahme wurde jeden zweiten Tag vorgenommen, da tägliche Venenpunktionen für die Versuchsperson eine zu große Zumutung bedeutet hätten. Man läßt das Blut spontan gerinnen. Die Untersuchung erfolgt am nächsten Morgen.

Zunächst wird das Blutserum abgegossen und eine halbe Stunde bei mittlerer Umdrehungszahl zentrifugiert, sodann mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 : 10 verdünnt. In einer Reihe von 9 kleinen Reagensgläsern (1 cm Durchmesser und 8 cm Länge) pipettiert man nun je 1 ccm der Serumverdünnung und setzt jedem Röhrchen einzeln vor Zugabe der Takata-Lösung 0,25 ccm einer 10 %igen Natriumkarbonatlösung zu. Dann folgt die Reihentitration mit Takata-Lösung. Diese besteht 50 : 50 aus 0,5 %iger Sublimatlösung und 0,02 %iger wässeriger Fuchsinlösung.

In das erste Röhrchen titriert man also nach Zusatz und gutem Umschütteln mit Karbonatlösung einen Überschuß von Takata-Lösung. Die Flockung sei beispielsweise positiv. Dann gibt man in das zweite Röhrchen weniger Takatalösung als in das erste. Die Flockung sei negativ. Nun muß der zu suchende Wert zwischen dem ersten und dem zweiten Wert der zu titrierenden Takatalösung liegen.

Beispiel:

1. Röhrchen	0,8	+
2. Röhrchen	0,6	—
3. Röhrchen	0,7	+
4. Röhrchen	0,65	—
5. Röhrchen	0,68	—
6. Röhrchen	0,69	+

Man titriert also so lange, bis die Menge Takatalösung bestimmt ist, bei der zum ersten Male eine Flockung auftritt, in unserem Beispiel also bei einer Menge von 0,69. Die Flockungszahl ist dann der mit

100 multiplizierte Endwert der Titration, da das Serum auf das 10fache verdünnt war, in diesem Falle also 69,0.

Die Ablesung der Flockung erfolgt bei künstlichem Licht. Wir benutzten ein großes Stück Pappe mit einem kleinen Schlitz in der Mitte, der in einer Entfernung von 15—20 cm den Lichtstrahl einer gewöhnlichen Glühbirne hindurchtreten ließ. Die Röhrchen wurden nun bei der Untersuchung vor den Schlitz der Pappe gehalten und etwas hin und her bewegt, um die Flockung noch besser zu erkennen. Als endgültige Flockungsergebnisse wurde die von Takata als schneeflockenartig bezeichneten Initialflockungen des Normalserums angesehen. Es fiel auf, daß das Serum bereits leicht getrübt erschien, wenn man mit der Titration an die Grenze des Endwertes herankam, während von der Opaleszenz des Röhrcheninhaltes bei Anwendung geringer Mengen Takata-Reagens das Serum restlos klar blieb. Man beobachtet alle Übergänge der Reaktion, Opaleszenz, Trübung und deutliche Flockung. Dadurch wird nach unserer Auffassung eine exakte, scharfe Ablesbarkeit der Flockungsreaktion sehr erschwert. Im Ganzen zeichnet sich die Reaktion durch sehr große Empfindlichkeit aus, sodaß Fehlerquellen physikalischer und chemischer Natur nicht immer auszuschalten sind. Gutes Umschütteln nach Zugabe der Reagenzien trägt sicher zur Genauigkeit der Reaktion bei.

Unsere Versuche wurden im Sommer bei durchschnittlich 20° Zimmertemperatur ausgeführt. Nach den Untersuchungen von Takata bleibt die Flockungszahl im wesentlichen annähernd gleich bei Temperaturschwankungen mittleren Grades. Wir haben deshalb die Temperaturschwankungen nicht weiter berücksichtigt, da wir die Versuchsbedingungen besonders im Hinblick auf die klinisch-praktische Verwertbarkeit der Methode so einfach wie möglich gestalten wollten.

Bei sehr hohen Temperaturen über 30° Celsius (an sehr heißen Sommertagen) fanden auch wir Flockungszahlen von über 100 bis annähernd 150—200. Im allgemeinen lagen bei uns die gefundenen Werte höher als bei Takata, welcher Durchschnittswerte zwischen 40 und 60 angibt, während unsere durchschnittlichen Werte zwischen 50 und 80 lagen.

Die Untersuchung des Serums erfolgte grundsätzlich 12 Stunden nach der Blutentnahme.

Nach den Versuchen von Takata soll die Flockungszahlreaktion von veraltetem Serum niedrigere Werte zeigen, als bei Serum, das nach der Entnahme zur Untersuchung gelangte. Wir fanden, indem wir dieser Fehlerquelle in besonderen Untersuchungen nachgingen, daß die Flockungszahl bei veraltetem Serum manchmal ungefähr denselben Wert aufwies wie bei rechtzeitiger Untersuchung. Jedenfalls war der Einfluß der abgewarteten Zeit nicht so charakteristisch, wie

aus den von Takata mitgeteilten Kurven angenommen werden mußte.

Vor allem muß bei Ausführung der Reaktion auf peinlichste Sauberkeit und Trockenheit der Reagenzröhrchen und Pipetten geachtet werden, da sonst Ungenauigkeiten zustande kommen.

IV. Flockungsreaktion und Cyklus.

Takata brachte zum erstenmal die Flockungszahlreaktion in Zusammenhang mit den Cyklusveränderungen im Organismus der Frau. Er fand, daß bei Männern, bei amenorrhoischen Patientinnen, bei Frauen in der Menopause und auch während der Schwangerschaft die Flockungszahlreaktion annähernd gleichbleibende Werte aufweist, während bei Frauen im geschlechtsreifen Alter deutliche Anstiege und Abfälle der Flockungszahlkurve auffielen. Es lag nahe, diese Schwankungen in Beziehung zum Follikelhormonspiegel und zum Verhalten von Ovar und Uterusschleimhaut in den einzelnen Phasen des mensuellen Cyklus zu bringen. Takata betrachtet zunächst arbeitshypothetisch die Flockungsreaktion direkt als „Cyklusreaktion".

Durch tägliche Bestimmung der Flockungszahlen kam Takata zur Aufstellung von Cyklogrammen, deren kurvenmäßiger Ablauf charakteristische Schwankungen aufweist:

Einem menstruellen Tief = Minimum I folgt ein Ansteigen der Kurve nach der Menstruation = Maximum I und ein typisches Absinken, meist in der Mitte des Intermenstruums. **Dieses II. Minimum sieht Takata als Ausdruck der Ovulation an und bezeichnet es direkt als Ovulationszacke.** Nach diesem Absturz folgt ein kleinerer Anstieg = Maximum II und dann ein allmähliches Absinken der Kurve bis zum Zeitpunkt der Menstruation. Charakteristisch nach Takata ist der diphasische Verlauf der Kurven.

Abb. 1 und Abb. 2 zeigen Originalkurven von Takata.

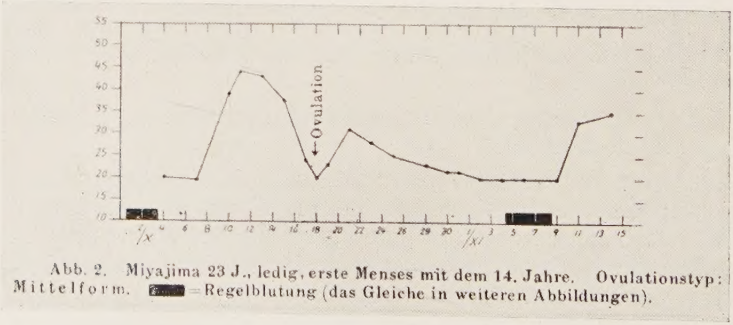

Abb. 2. Miyajima 23 J., ledig, erste Menses mit dem 14. Jahre. Ovulationstyp: Mittelform. ▬ = Regelblutung (das Gleiche in weiteren Abbildungen).

Abb. 1 (Takata, Mitteilung II, S. 223, Abb. 2 Miyajima).

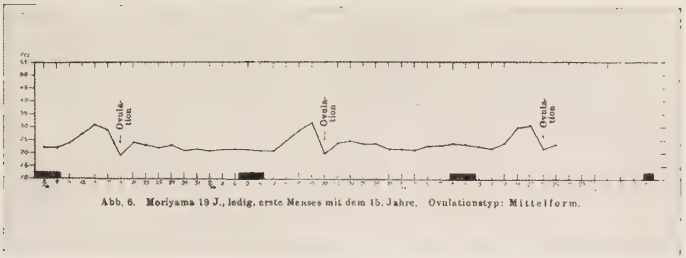

Abb. 6. Moriyama 19 J., ledig, erste Menses mit dem 15. Jahre. Ovulationstyp: Mittelform.

Abb. 2 (Takata, Mitteilung II, S. 224, Abb. 6 Moriyama).

Abb. 1 dagegen läßt nach unserer Ansicht den von Takata als charakteristisch angegebenen diphasischen Verlauf nicht deutlich in Erscheinung treten, sondern zeigt nur einen typischen postmenstruellen Anstieg mit folgendem Absturz.

Die Takata'sche Hypothese, daß sich im kurvenmäßigen Ablauf der Flockungswerte die zyklischen Vorgänge am Ovarium widerspiegeln, insbesondere daß sich durch einen charakteristischen Flokkungszahlsturz die Ovulation kundtut, wird von dem Autor selbst mit der mensuell bedingten Follikulinkurve in Zusammenhang gebracht. Die Abhängigkeit der Flockungswerte von den Follikulisierungsvorgängen ergibt sich durch einen Vergleich mit der Oestrinkurve des Blutes. Die cyklische Hormonkurve weist nämlich, wie aus dem von Takata aufgestellten Schemabild hervorgeht, genau entgegengesetzte Schwankungen auf wie die Flockungszahlkurve.

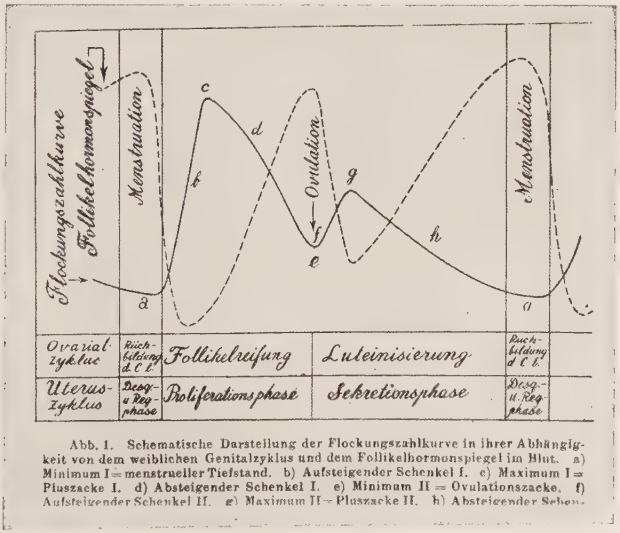

Abb. 1. Schematische Darstellung der Flockungszahlkurve in ihrer Abhängigkeit von dem weiblichen Genitalzyklus und dem Follikelhormonspiegel im Blut. a) Minimum I = menstrueller Tiefstand. b) Aufsteigender Schenkel I. c) Maximum I = Pluszacke I. d) Absteigender Schenkel I. e) Minimum II = Ovulationszacke. f) Aufsteigender Schenkel II. g) Maximum II = Pluszacke II. h) Absteigender Schen...

Abb. 3 (Takata, Mitteilung II, S. 222, Abb. 1).

Beide Kurven verhalten sich also wie Bild und Spiegelbild. Dem menstruellen Tief der Flockungszahlkurve steht nach Takata ein Maximum der Follikelhormonspiegelkurve gegenüber. Dem I. Maximum der Flockungszahlkurve nach der Regelblutung entspricht ein Tiefstand der Follikulinkurve. Mit zunehmender Follikelreifung nimmt nun die Follikulinproduktion bis zum Follikelsprung zu, erreicht hier ihren Höhepunkt, um danach wieder abzusinken. Die Flockungszahlkurve zeigt entgegengesetztes Verhalten. Dem Maximum der Follikulinkurve, das Takata als sicheren Ausdruck der Ovulation wertet, steht ein Absturz der Flockungszahlkurve gegenüber. Nach der Ovulation, zu Beginn der Luteinisierungsphase erfolgt nun Absinken des Hormonspiegels und ein Anstieg der Flockungszahlkurve (Maximum II). Mit zunehmender Luteinisierung steigt nach Takata's Angaben der Follikulinspiegel an bis zur Menstruation, die Flockungszahlkurve sinkt bis zu ihrem menstruellen Tief.

In dem charakteristischen Absturz der Flockungszahlkurve sieht Takata den Ovulationstermin angedeutet, eine Hypothese, die er allerdings durch zahlreiche Flockungsreaktionen an Normalmenstruierenden, an Ammenorrhoischen und Graviden, sowie eine große Zahl von Konzeptionsversuchen stützen konnte.

V. Eigene Untersuchungen.

Die Durchführung unserer eigenen Versuche war von vornherein dadurch erschwert, daß sich nur mit Mühe geeignete Versuchspersonen finden ließen, die zu den häufigen, wenn auch nur geringfügigen Blutentnahmen über die Dauer mehrerer Cyklen bereit waren. Wir glauben dennoch, daß wir bei der beschränkten Zahl von 5 Probanden auf Grund unserer Untersuchungen zur Methode der Flokkungszahlreaktion Stellung nehmen können.

Die folgenden Kurven (S. 14) geben einen Überblick über unsere cyklographisch eingetragenen Flockungswerte. Wie die Betrachtung zeigt, lassen die von uns ermittelten Kurven den von Takata geforderten diphasischen Verlauf im allgemeinen nicht erkennen. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß auch Takata auf S. 224 seiner Mitteilung II ein Kurvenbild zeigt, das die Zweiphasigkeit des Verlaufs vermissen läßt (siehe S. 10). Im Falle B unserer Untersuchung allerdings zeigt sich wie bei den meisten von Takata wiedergegebenen Kurven nach einem menstruellen Tief ein postmenstrueller Anstieg mit einem Abfall am 12., beim 3. Cyklus am 14. Tag, dann folgt wieder ein Anstieg (besonders deutlich bei Fall B, Cyklus 2), der als Maximum II aufgefaßt werden könnte. Als Charakteristikum aller Kurven bei Vergleich untereinander fällt ein

Absturz im Intermenstrum auf, den wir als Ovulationstermin ansprachen.

Ob bei Fall A, der gleichbleibende Tiefstand der Kurve als Sprungbereitschaft des Follikels aufzufassen ist, konnten wir nicht entscheiden. In Analogie mit dem ersten Cyklus von Versuchsperson A, wo der Absturz auf den 14. Tag des Cyklus fällt, vermuten wir jedenfalls, daß auch im 2. Cyklus um diesen Zeitpunkt der Follikelsprung erfolgt, der hier durch einen bleibenden Tiefstand der Kurve angedeutet ist.

Die Tiefpunkte der Kurve, also die mutmaßlichen Ovulationstermine, fielen bei den einzelnen Kurven immer in dieselbe Zeit des Cyklus, bei A, wie schon erwähnt, jeweils auf den 14. Tag post menstruationem, bei B im ersten und zweiten auf den 12. und im dritten Cyklus auf den 14. Tag, bei C jeweils auf den 9. Tag, bei D auf den 5. und 6. Tag, bei E auf den 11. Tag.

Der Flockungszahlsturz zeigt also konstanten Abstand von dem Regelbeginn, ganz unabhängig von der Cyklusdauer (Menstruationstyp).

Mit Ausnahme der Kurve D, die ihren Absturz noch in der ersten Cykluswoche, im Postmenstruum aufweist, zeigen unsere übrigen Kurven den Absturz in der zweiten Cykluswoche, also in der ersten Hälfte des Intermenstruums.

Takata fand bei seinen Untersuchungen, daß bei der Mehrzahl der Fälle dieser Flockungssturz, also der Ovulationstermin in die erste Hälfte des Intermenstruums fällt. Er stellt 3 Ovulationstypen auf:

1. die Frühform der Ovulation, d. h. Follikelsprung im ersten Cyklusviertel.
2. die Mittelform der Ovulation, d. h. Follikelsprung im 2.—3. Cyklusviertel, am häufigsten in der ersten Hälfte des Intermenstruums.
3. die Spätform der Ovulation, d. h. Follikelsprung im 4. Cyklusviertel, eine Seltenheit, die eine atypische Form darzustellen scheint.

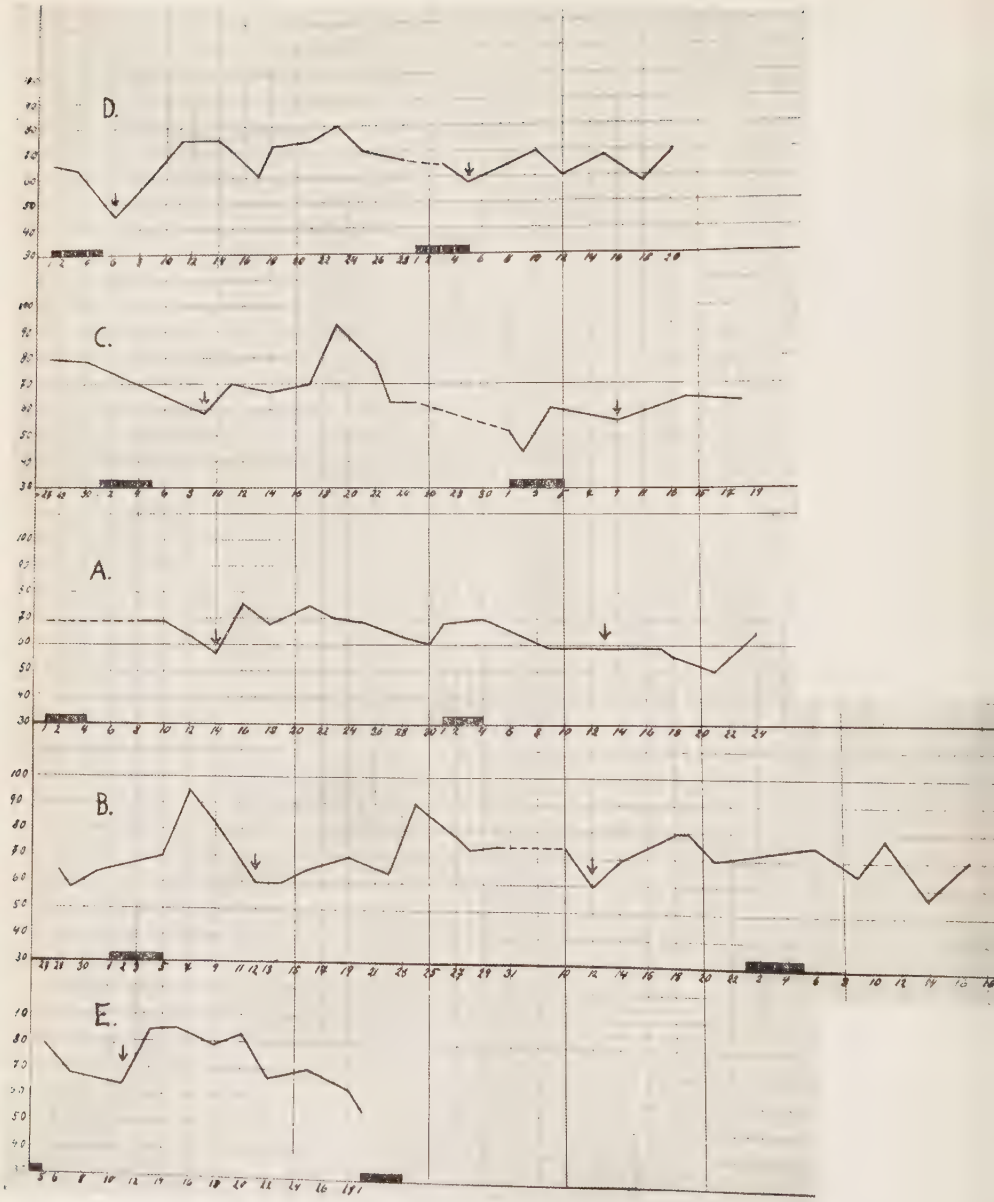

Abb. 4

VI. Schlußfolgerungen.

Zu der von Takata aufgestellten Typologie der Ovulation können wir auf Grund unseres geringen Versuchsmaterials keine endgültige Stellung nehmen. Immerhin konnten wir bestätigen, daß auch bei uns die Mehrzahl der Kurven den Flockungszahlsturz in der ersten Hälfte des Intermenstruums aufweist.

Da wir sahen, daß die Ovulation in allen Phasen des Cyklus erfolgen kann, bei derselben Frau allerdings indivualgesetzlich an eine bestimmte Zeit post menstruationem gebunden scheint, läßt sich ceteris paribus der Ovulationstermin im Sinne von Ogino und Knaus nicht allgemeingültig festlegen. Diese Theorie würde auch zwanglos die widersprechenden Daten erklären, die auf Grund zuverlässiger Registrierung des Konzeptionstermins oder durch pathologisch-anatomische Nachschau für den Ovulationstermin angegeben wurden.

Methodologisch erscheint uns die Tatsache erwähnenswert, daß die von uns ermittelten Flockungszahlen durchweg höher liegen als die von Takata mitgeteilten. Die Frage ob dieser Unterschied rassenbiologisch oder klimatisch bedingt ist, muß offen gelassen werden.

Obwohl wir die Schwierigkeiten nicht verkennen, die der Einführung der Takata'schen Ovulationsbestimmung für die Praxis der Gynäkologie und Eheberatung im Wege stehen, so sehen wir doch in der Bestimmung der Flockungszahl eine Methode, die für die experimentelle Erforschung der weiblichen Cyklusbiologie besondere Beachtung verdient.

Schrifttum.

Albrecht: Medizin. Klinik 1935/1587 Referat, Periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit.

Araya: Zentralblatt für Gynäkologie, 1936/424 Ovulation und Menstruation.

Fränkel: Archiv für Gynäkologie, 1931, 144/88 Sterilisierung und Konzeptionsverhütung.

— Zentralblatt für Gynäkologie, 1934/2947 Über das zeitliche Verhalten von Ovulations- und Konzeptionstermin.

Gerster: Zentralblatt für Gynäkologie, 1936/1169, Zur Lehre von Ogino und Knaus.

Glaser u. Hempel: Zentralblatt für Gynäkologie, 1936/703, Quantitative Bestimmung des Corpus-luteum-Hormon durch Fischtest.

Hahn: Klinische Wochenschrift, 1937/711, Zur Frage der Takatareaktion.

Halban u. Köhler: Archiv für Gynäkologie 1914/103/575, Beziehungen des Corpus luteum zur Menstruation.

Junghans: Zentralblatt für Gynäkologie, 1935/1760, Reaktion des Uterus auf Hypophysenhinterlappenextrakt bei Hyperplasia glandularis cystica.

Kato: Zentralblatt für Gynäkologie, 1933/1804, Über die Veränderung der Blutblättchen in den verschiedenen Stadien des mensuellen Cyklus.

Kaufmann: Zentralblatt für Gynäkologie, 1935/1509, Theorie der menstruellen Blutung.

Knaus: Zentralblatt für Gynäkologie, 1932/710, Bestimmung des Ovulationstermins am menschlichen Uterus in situ.

— Zentralblatt für Gynäkologie, 1935/2642, Bestimmung des Ovulations- und Konzeptionstermins.

Marx, Lore: Ergebnisse der Physiologie, 1933, Band 35/343, der weibliche Genitalcyklus.

Manulkin: Zentralblatt für Gynäkologie, 1936/15, Über das cyklische Verhalten der Konzeptionen.

Ogino: Zentralblatt für Gynäkologie, 1930/464, Ovulationstermin und Konzeptionstermin.

Pedersen-Bjergard: Zentralblatt für Gynäkologie, Titrierung von Oestrin und gonadotropem Hormon im Harn.

Recht: Klinische Wochenschrift, 1936/1075, Untersuchungen zum Mechanismus der Takatareaktion.

Riebold: Zentralblatt für Gynäkologie 1937/991.

Samuels: Münchner Medizinische Wochenschrift, 1937, 1323, Frühdiagnose der Schwangerschaft.

— Münchner Medizinische Wochenschrift, 1937, 1681, Der Cyklus der Frau.

Schröder: Archiv für Gynäkologie, 1914, 101/1, Über zeitliche Beziehungen von Ovulation und Menstruation.

Schuhmacher: Monatschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie, 1935 Bd. 99/64, Zur Frage der periodischen Unfruchtbarkeit des Weibes.

Schultze: Zentralblatt für Gynäkologie 1931/3042, Reaktion der nichtschwangeren Gebärmutter auf Hypophysenhinterlappenextrakt.

Siebke: Zentralblatt für Gynäkologie, 1929/2450, Ergebnisse von Mengenbestimmung des Sexualhormons.

— Zentralblatt für Gynäkologie, Kongreßnummer 1937.

Slamowa: Zentralblatt für Gynäkologie, 1936/1407, Beitrag zur praktischen Beurteilung der Oginoschen und Knausschen Theorie.

Tacheczy: Zentralblatt für Gynäkologie 1934/2663, Über die Reaktion des Uterus auf Pituitrin.

Takata-Dohmoto: Über eine neue Methode zur Bestimmung der Flokkungszahlreaktion des Blutserums. I. Mitteilung, Über die methodische Darstellung und die für den Reaktionsablauf maßgeblichen physikalisch-chemischen Faktoren. II. Mitteilung, Zur Ermittlung des Ovulationstages bei Frauen mit Hilfe der „Flockungszahlreaktion" im Blut.

Tietze: Zentralblatt für Gynäkologie 1933/2834, Vergleichende Biologie und Pathologie der Sexualcyklen.

Ucko: Klinische Wochenschrift, 1936/1075, Untersuchungen zum Mechanismus der Takatareaktion.

Weirich: Inauguraldissertation.

Wittenbeck: Archiv für Gynäkologie, 1930, Bd. 142/447, Ovulationstermin und Konzeptionsfähigkeit der Frau.

Zondek u. Aschheim: Klinische Wochenschrift, 1930/245 + 293, Über die Hormone des Hypophysenvorderlappens.

Lebenslauf.

Als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Ernst Hering und seiner Ehefrau Mathilde geb. Ritz wurde ich am 15. Oktober 1913 zu Witzenhausen an der Werra geboren. Nach 3 Vorschuljahren besuchte ich die dortige Mittelschule bis zur Obertertia und legte Ostern 1932 an der Studienanstalt in Kassel die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich in Marburg und Göttingen, wo ich nach dem Sommersemester 1934 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die klinischen Semester verbrachte ich in München, Königsberg und Göttingen. Hier beendete ich im Dezember 1937 die ärztliche Prüfung. Augenblicklich bin ich in Berlin-Friedrichshain am Horst-Wessel-Krankenhaus als Medizinalpraktikantin auf der Kinderabteilung tätig.

Elisabeth Hering.